ITEM 132 : ANTALGIQUES

Antalgique

Douleur nociceptive : palier 1 en 1ère intention, puis adaptation du palier, ou palier 2 ou 3 d'emblée si douleur intense
- Sévérité selon l'EVA : douleur **faible** (EVA < 3), **modérée** (EVA = 4 à 6) ou **intense** (EVA > 7)
→ Les paliers 1 peuvent être associés à des paliers 2 ou 3, mais les paliers 2 et 3 ne doivent pas être associés ensemble

	Dose adulte	Dose enfant	Intervalle	Dose max adulte	Dose max enfant	Délai d'action	Durée d'action
Paracétamol PO	**500 mg à 1 g**	**15** mg/kg	**4-6h** 4-6 prises/j	**4 g**	**60 mg/kg**	**30 min**	**4-6h**
Paracétamol IV	**1 g**	**7,5 à 15 mg/kg**	**6h**	**4 g**	**30 à 60** mg/kg	**5-10 min**	**4-6h**
Codéine PO	**20-50 mg**		**6-8h** 4-6 prises/j	**400 mg**		**30-45 min**	**4-6h**
Tramadol PO	**50-100 mg**		**4-6h**	**400 mg**		**20-30 min**	**4-6h**
Tramadol LP	**100-200 mg**		**12h**	**400 mg**		**40 min**	**12h**
Tramadol IV	**100 mg puis 50-100 mg**	**> 12 ans**	**4-6h**	**400 mg**		**10 min**	**4-6h**

Palier 1 = Antalgique non opioïde

Paracétamol
= Effet central non connu : antalgique de 1ère intention, très bon rapport efficacité/tolérance
- Précautions : - Personne âgée, dénutrition, hépatopathie : dose maximale = **3 g/jour**
  - Insuffisant rénal sévère < 15 ml/min : dose divisée par 2, intervalle de 8h
- CI : insuffisance hépato-cellulaire, allergie
- **Toxicité hépatique** par **nécrose centro-lobaire irréversible** en cas de surdosage (dès > 10 g)
- **Thrombopénie** en cas de surdosage massif

Aspirine
- Posologie : **500 mg à 1 g/prise**, toutes les **6 à 8 heures**, jusqu'à **2 à 3 g/j**
- **Toxicité gastro-intestinale** ++, risque allergique, effet antiagrégant plaquettaire, interactions médicamenteuses (anticoagulant, antidiabétique, méthotrexate, AINS, corticoïdes…)

AINS
Kétoprofène (Bi-profénid®) : 2 x 150 mg/j chez l'adulte, 10 mg/kg/8h chez l'enfant
- EI : toxicité digestive, toxicité rénale, syndrome de Lyell, hémorragie

Néfopam Acupan®
= Antalgique non opioïde, utilisé comme un antalgique de palier II, souvent en post-opératoire
- Ampoule IV, IM ou SC (ou orale hors AMM) : **20 mg en IVL,** posologie maximale = **120 mg/j**
- EI = **anticholinergique** : xérostomie, tachycardie, rétention urinaire, glaucome aiguë…
- CI : épilepsie non contrôlée, adénome prostatique, glaucome aigu à angle fermé

Palier 2 = Antalgique opioïde faible

- Indication : douleur modérée à intense, d'emblée ou ne répondant pas au palier I
- Equivalent : **60 mg** de codéine = **50 mg** de tramadol = **10 mg** de morphine orale

Codéine
= **Agoniste opioïde faible** : métabolisé en morphine par le CYP 2D6 (inefficace dans 5-10% des cas)
- Souvent associé au paracétamol (**Dafalgan codéiné®**) : posologie selon la dose de paracétamol
- Codéine seule : - Chez l'enfant : **Codenfan®** → retiré du marché
  - Chez l'adulte : **dihydrocodéine Dicodin® LP**

Tramadol
= **Opioïde d'action centrale** mixte : **agoniste partiel des récepteurs opioïdes μ** + **effet IRSNA**
- Forme à libération immédiate : seule ou associé au paracétamol (**Ixprim®, Zaldiar®,** mieux toléré)
- Forme à libération prolongée : - 2 prises/24h : **Topalgic** LP®, **Contramal** LP®, **Zamudol** LP®
  - 1 prise/24h : **Monoalgic®**.

Opium
= Peu utilisé : Lamaline® (**opium** + **paracétamol** + **caféine**), ≤ 8 gélules/jour ou en suppositoire

Précautions
- Femme enceinte : privilégier la codéine au tramadol, contre-indiqué pendant l'allaitement
- Personne âgée : risque augmenté d'effets indésirables → posologie plus faible

Contre-indications
- Insuffisance respiratoire ou asthme grave, insuffisance hépato-cellulaire sévère
- Association aux agonistes-antagonistes morphiniques
- Enfant **< 12 ans** (codéine) ou **< 3 ans** (tramadol), allaitement
- Spécifique au tramadol : épilepsie non contrôlée, association aux IMAO

Effets indésirables
- Opioïde : **Nausées, vomissements, constipation, somnolence, vertige**
- Tramadol : **Activité mono-aminergique** : sécheresse buccale, douleurs abdominales, convulsions, **syndrome sérotoninergique** si association aux ISRS ou IMAO

Antalgique

Palier 3 = Antalgique opioïde fort

= **Action inhibitrice du signal douloureux à tous les niveaux** (central et périphérique) par **action agoniste μ**
- Indication : d'emblée en cas de douleur très intense (EVA > 7), ou si échec des paliers 1 et 2
- Association possible à un antalgique de palier 1 et à des co-antalgiques
- Privilégier systématiquement la voie orale, avec une forme LP et des inter-doses à libérations immédiate
- Arrêt progressif par palier : prévention du syndrome de sevrage

Agoniste-antagoniste	**Nalbuphine** Nubain®	= **Antagoniste μ et δ** et **agoniste κ** : « palier 2 et ½ » - Association aux autres opioïdes contre-indiquée - Administration parentérale uniquement (IV, IM, SC) - Posologie maximale : 16 mg/jour.
Agoniste partiel	**Buprénorphine** Temgésic®	= **Agoniste partiel μ** : à dose faible (**antalgie**) ou forte (**substitution**) - Effet agoniste-antagoniste : diminue l'effet antalgique des autres opioïdes - Peu sensible à la naloxone - Posologie maximale : 24 mg/jour. - Effet plafond
Agoniste pur	**Morphine**	- **Chlorhydrate de morphine** injectable : IV, SC, IM - **Sulfate de morphine** oral : - **LP** : Skenan®, Moscontin® (2/j), Kapanol® (1/j) - **Libération immédiate** : Actiskenan®, Sevredol® ➝ Délai d'action : IV = 5-10 min, oral = 20 min (libération immédiate), 1h (LP) ➝ Durée d'action = **4h** (libération immédiate), 12 ou 24h (LP)
	Hydromorphine	= Agoniste (7,5 fois plus puissant que la morphine) : **oral** (Sophidone ® LP) - En 2nd intention dans le cadre d'une rotation opioïde
	Oxycodone	= Agoniste (1 à 2 fois plus puissant que la morphine) : **oral** LP (Oxycontin® LP) ou à libération immédiate (Oxynorm®), ou **injectable** - **Elimination hépatique** ➝ à privilégier chez l'insuffisant rénal
	Fentanyl	= Agoniste (50 à 150 fois plus puissant que la morphine), très liposoluble - **Transdermique** (Durogesic®) : délai d'action = 12-18h, durée d'action = 72h - **Trans-muqueux** (buccal, sublingual, gingival, pulvérisation nasale) : délai d'action très rapide = 10-15 minutes, durée d'action = 1-2h
		Règles d'utilisation du patch trans-dermique : - Réservé aux patients ayant déjà été traités par opioïdes - En peau indemne de toute lésion, glabre, plane - Changé toutes les 72h ++ - En relai : immédiatement après la dernière prise de LP - A l'arrêt : relai par voie orale **12h** après le retrait - Diffusion augmentée en cas de fièvre : risque de surdosage
Antagoniste	**Naloxone**	= Antidote des morphiniques : IV, action rapide (1 minute) - Réservée au surdosage grave (sevrage brutal et réveil brutal de la douleur)

TITRATION MORPHINIQUE		
	Par morphine à libération immédiate	= Posologie habituelle chez l'adulte : **60 mg/j** ou **1 mg/kg/j** de morphine orale - **Phase de titration** : 1/6e de la dose totale (10 mg) toutes les **4h**, avec évaluation à **1h** et nouvelle dose de 1/6e si analgésie insuffisante (**EVA > 3**) - Après 48-72h équilibré : **calcul de la dose prise/24h**, répartie en dose de morphine LP, en prévoyant des inter-doses (de 1/6ème à 1/10ème de la dose quotidienne) ➝ Aucune dose maximale : le facteur limitant est l'apparition des effets secondaires
	Par morphine à libération prolongée	= Dans les situations de douleur stable : - Initiation d'emblée par 60 mg ou 1 mg/kg/jour de morphine LP avec inter-doses de morphine à libération immédiate toutes les 4h si besoin (voire toutes les 1h) - Calcul de la dose totale/24h : ↗ la dose LP si prise de **≥ 4 inter-doses**
	Par morphine injectable	= En cas de douleur aiguë : titration possible par voie IV - Débuter si besoin par un bolus de **0,1 mg/kg** sur **1 à 5 minutes** - **2 à 3 mg** (**0,05 mg/kg**) IVD toutes les **5 à 10 minutes** jusqu'à sédation de la douleur
	Précautions d'emploi	➝ Titration systématique par forme à libération immédiate, surveillance rapprochée - **Personne âgée** : posologie initiale divisée par 2, voire 3 - **Insuffisant rénal < 30 ml/min** : espacer les doses de 6h, 8h voire plus - **Insuffisant respiratoire** : posologie initiale divisée par 2

Antalgiques

Palier 3 = Antalgique opioïde fort

Système PCA

= Analgésie contrôlée par le patient : morphine IVSE avec système de contrôle par le patient
- Sur une courte période : titration morphinique rapide, douleur très intense (crise drépanocytaire hyperalgique, colique néphrétique, post-opératoire…)
- Au long cours : douleur cancéreuse

➙ Calcul des doses : **dose journalière** à débit basal + **bolus** de 1/6e ou 1/10e de la dose avec une période réfractaire de **20 minutes**

Equi-analgésie et rotation morphinique

- Indication **:** mauvaise tolérance, analgésie insuffisante, changement de voie d'administration
- **60 mg** de morphine orale = **30 mg** de morphine SC = **20 mg** de morphine IV
  = **30 mg** d'oxycodone orale = **20 mg** d'oxycodone SC ou IV
  = **25 µg/h/72h** de patch de fentanyl
  = **8 mg** d'hydromorphone

Effets indésirables

Troubles digestifs

- **Constipation** : prévention systématique par **RHD** (fibres alimentaires, hydratation) et co-prescription de **laxatif oral osmotique** ou **stimulant**

➙ En cas de constipation sévère résistante : **antagoniste morphinique périphérique (méthylnaltrexone)** si inefficacité des laxatifs en soins palliatifs
- **Nausées/vomissements** : cesse souvent après 2-3 semaines, prévention recommandée par **antiémétique** (**dompéridone, métoclopramide, métopimazine**) pendant 8 à 15 jours

Dépression respiratoire

= Antagonisée par la douleur : ne survient pas en cas de prescription correcte, en augmentant progressivement les doses, sans surdosage, et en respectant les contre-indications

- Signes d'imprégnation morphinique : **myosis, myoclonies**
- **Sédation, somnolence** : fréquente, parfois signe d'alerte d'un surdosage ➙ ↘ dose ou rotation
- **Troubles cognitifs, syndrome confusionnel, hallucinations, cauchemar** : surtout chez le sujet âgé ➙ ↘ dose ou rotation (ou en cas d'hallucinations : **halopéridol** à faible dose)
- **Dysurie**, **rétention urinaire** ➙ ↘ dose, sondage urinaire voire **antagonisation à faible dose** si RAU
- **Prurit** ➙ **anti-histaminique**, rotation
- **Sécheresse buccale**
- **Tolérance, dépendance physique** (syndrome de sevrage) et **psychique**

Surdosage

Surveillance

Echelle de sédation (EDS)	Echelle de qualité de respiration (EQR)
- EDS 0 : Eveillé - EDS 1 : Somnolent, facilement éveillable - EDS 2 : Très somnolent, éveillable au son - EDS 3 : Très somnolent, éveillable au toucher	- R0 : respiration normale, régulière, FR ≥ 10 - R1 : ronflements, FR ≥ 10 - R2 : Respiration irrégulière et/ou FR < 10 - R3 : Pau ses, apnées

SC

- **Myosis serré aréactif**, **myoclonies**
- **Dépression respiratoire**
- **Sédation, somnolence**, jusqu'au **coma**
- **Hypotension**, **hypothermie**

CAT

➙ Surdosage si EDS ≥ 2 et R2 ou si R3
- **Arrêt de l'opioïde** et **surveillance 1/h** jusqu'à élimination de l'opioïde
- Si R3 : **oxygénothérapie au masque**
- **Naloxone** : - **Titration IV** : 1 ml/2 minutes jusqu'à **FR ≥ 10** (± 5 ml si FR < 4 ou arrêt)
  - Puis **perfusion de la dose titrée sur 4h**

CI

- **Insuffisance respiratoire décompensée** - **Insuffisance hépato-cellulaire sévère** - **Insuffisance rénale sévère < 15 ml/min** - **Epilepsie non contrôlée**	- **Traumatisme crânien** et **HTIC** - **Intoxication alcoolique aiguë**, **délirium tremens** - Association entre agoniste et agoniste-antagoniste ou agoniste partiel

Indications

- **Douleur aiguë** : rhumatologique, traumatique, dentaire, viscérale, accès aigu de douleur chronique, post-opératoire, induite par les soins
- **Douleur chronique cancéreuse** : tous les morphiniques ont l'AMM (sans préférence)
- **Douleur chronique non cancéreuse** : notamment douleur arthrosique, lombalgie chronique réfractaire, douleur neuropathique périphérique ou centrale

➙ Non recommandé : maladie dysfonctionnelle (fibromyalgie), céphalées primaires (migraine)

➙ Le fentanyl transmuqueux n'est pas recommandé dans les douleurs chroniques non cancéreuses

Précautions d'emploi

- **Facteur de risque de mésusage** (***Opioid Risk Tool***) : n'interdit pas la prescription ➙ surveillance
- **Avis spécialisé** : dose d'équivalent morphine > 150 mg/j, durée > 3 mois, absence d'étiologie, comorbidité psychiatrique, facteur de risque de mésusage, douleur persistante sous morphinique

		Règles de prescription	- **Ordonnances sécurisées** = avec identification du prescripteur et du lot d'ordonnance et carré de numérotation : identité du patient, date, voie d'administration, durée du traitement et nombres d'unités de conditionnement écrit en toutes lettres, espace résiduel rendu inutilisable ± identification de la pharmacie (conseillé, non obligatoire) - Durée maximale: - Forme orale : **28 jours** - Forme injectable : **7 jours** (sauf pompe portable = **28 jours**) - Fentanyl: **28 jours**, délivrance fractionnée à **14 jours** (patch) ou **7 jours** (autre) - Si l'ordonnance est présentée > 24h après prescription : dispensation limitée à la durée restante - Le pharmacien ne peut délivrer 2 ordonnances se chevauchant (sauf mention contraire)
Douleur neuropathique	- Début à faible dose puis augmentation progressive jusqu'à dose maximale tolérée - Action lente (15 jours) : ne pas changer avant d'avoir atteinte la posologie maximale pendant **4 à 6 semaines** - Efficacité variable selon le patient : switch si inefficace - Privilégier selon le contexte : - **Prégabaline** chez le diabétique - **Gabapentine** en cas d'algie post-zostérienne - **Carbamazépine** en cas de névralgie du trijumeau…		
	Anti-épileptique	1ère intention	- **Prégabaline** (Lyrica®) : 300 à 400 mg/j, jusqu'à 600 mg/j - **Carbamazépine** (Tégrétol®) ou **oxcarbamazépine** (Trileptal®) : en 1ère intention sur les névralgies faciales
		2nd intention (hors AMM)	- **Gabapentine** Neurontin® - **Lamotrigine** Lamictal® - **Valproate** Dépakine® - **Phénytoïne** Dihydan®
	Anti-dépresseur		- **Tricyclique** : **amitriptyline** (Laroxyl®) en 1ère intention (douleurs neuropathiques), **imipramine**, **clomipramine** - **IRSNA** = **venlafaxine**, **duloxétine** (Cymbalta®), **milnacipran** (Ixel®) : mieux toléré
	Autres		- **Capsaïcine** (substance responsable des effets du piment) = effet excitateur initial puis désensibilisation des nocicepteurs : utilisation en **patch** (Qutenza®) dans les douleurs neuropathiques limitées - **Emplâtre adhésif imprégné de lidocaïne** (Versatis®) : douleur post-zostérienne - En dernière intention : **tramadol**, voire **morphinique fort**
Co-antalgique	- **Corticothérapie** : douleur de compression ou d'infiltration tumorale - **Psychotrope** : effet sédatif et anxiolytique - **Myorelaxant** : douleur musculaire et tendineuse - **Antispasmodique** (**phloroglucinol** Spasfon®) : spasmes digestifs, urinaires ou utérins - **Biphosphonates** : métastases osseuses, hypercalcémie maligne - **Kétamine** : anti-hyperalgésiant		
Thérapeutique non médicamenteuse	**Techniques neuro-chirurgicales**		→ Après **avis pluridisciplinaire en RCP spécialisée** - **Neurostimulation implantée** : - **Stimulation médullaire** : lombo-radiculalgie sur rachis opéré, SDRC > 1 an, douleurs chroniques réfractaires sur maladie de Buerger (pas l'AOMI) - **Stimulation corticale** : névralgie faciale, échec de stimulation médullaire, douleur post-AVC ou du blessé médullaire (intérêt de la rTMS pour prédire l'efficacité) - **Stimulation périphérique** : douleur neuropathique limitée - **Thermo-coagulation** ou **compression au ballonnet** : névralgie du trijumeau - **Morphine intrathécale** : douleur cancéreuse ou non cancéreuse des membres ou du tronc : injection directement dans l'espace sous-arachnoïdien, par voie lombaire - **Radio-chirurgie stéréotaxique** - **Techniques d'interruption des voies de la nociception** (de moins en moins pratiquée) : **DREZotomie** (*Dorsal Root Entry Zone*) dans les lésions du plexus brachial : indiqué pour des douleurs chroniques réfractaires essentiellement
	Neuro-stimulation cutanée (TENS)		= **Générateur** stimulant des **électrodes cutanées** à basse intensité et haute fréquence, placés sur la localisation douloureuse ou le trajet tronculaire ou radiculaire - Indication : douleurs neuropathiques localisées - Lors de **séances de kinésithérapie** ou **sur prescription** d'une équipe de lutte contre la douleur - 2 programmes : 1) Gate-control = basse intensité, haute fréquence. 2) Stimulation endorphinique (acupuncture-like) : haute intensité, basse fréquence (effet sur le sommeil, et efficacité rémanente sur plusieurs heures) - Contre-indication absolue : stimulateur cardiaque

	Prise en charge psychologique	**- Evaluation** et **suivi psychiatrique** et/ou **psychologique** **- Thérapies à médiation corporelle** : hypnose, relaxation, méditation en pleine conscience… - **Psychothérapie** : TCC, thérapie brève systémique, thérapie d'inspiration analytique…
	Thérapie physique	- Nombreuses thérapies physiques : **kinésithérapie, massage, balnéothérapie, physiothérapie par le froid** (céphalées, arthrites…) ou **le chaud** (contracture musculaire…) - **Orthèse** : corset de maintien lombaire (lombalgie), canne de décharge (arthrose), orthèse de doigt ou de pouce (arthrose digitale)… - **Activité physique régulière et progressive, en endurance** : recommandé dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses - **Technique d'ostéopathie** (sous contrôle médical) - Programmes particuliers : **rééducation vertébrale, reconditionnement à l'effort**…
	Traitements alternatifs	= **Champs magnétiques, acupuncture, électro-acupuncture, homéopathie, sophrologie, thermothérapie, cryothérapie, vibrothérapi**e… ➙ Effet placebo très important dans le traitement de la douleur : **20 à 40%** de l'efficacité